EMPRESA DO GRUPO CRISTÁLIA

NOVABUPI® PESADA
cloridrato de levobupivacaína em excesso enantiomérico de 50%

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução injetável 0,5%

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Unidade I - Rodovia Itapira-Lindóia, Km 14, Bairro Ponte Preta, Itapira - SP, CEP 13970-970 - Tel.: (19) 3843-9500
Unidade II - Av. Paoletti, 363 - Santa Cruz/ Bela Vista - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel.: (19) 3863-9500
Unidade III - Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel.: (11) 3732-2250
Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Lot.Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel.: (19) 3813-8720
Unidade V - Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
Unidade VI - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15,16 - Térreo e Mezanino, Alphaville, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel.: (19) 3790-3800
Unidade VII - Avenida das Quaresmeiras, 100 - Distrito Industrial, Pouso Alegre/MG - CEP 37550-000
Unidade VIII - Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel.: (35) 3449-2620
Unidade IX – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP 394040-006 - Tel.: (19) 98278-3231
Unidade X – Rua Guapuruvu, 242, Loteamentos Alphaville - Campinas/SP - CEP: 13098-322 - Tel.: (19) 3723-2150
Unidade Norte-Sul - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel.: (19) 3795-1100/ 3795-1111
Unidade Jaguariúna - Av. Emílio Marconato, 940 - Chácara Primavera - Jaguariúna/SP - CEP: 13916-072 - Tel.: (19) 3847-5580

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NOVABUPI® Pesada 0,50%
cloridrato de levobupivacaína em excesso enantiomérico de 50%

APRESENTAÇÕES
Solução Injetável.
Caixa contendo 10 ampolas de 4 mL em estojos esterilizados.

VIA INTRATECAL
USO EXCLUSIVO EM RAQUIANESTESIA USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém:
cloridrato de levobupivacaína[1] ..... 3,75 mg
(em excesso enantiomérico de 50%*)
cloridrato de dextrobupivacaína ..... 1,25 mg
água para injetáveis q.s.p. ..... 1 mL
(Contém: glicose (80 mg/mL), ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio q.s.p. pH)
* 75% da forma levogira e 25% da forma dextrogira
[1]A soma dos enantiômeros cloridrato de levobupivacaína (3,75mg) e cloridrato de dextrobupivacaína (1,25mg) corresponde a 5,00mg/mL em solução injetável

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para produzir raquianestesia. A raquianestesia é utilizada em cirurgias de membros inferiores de até 3 horas de duração e cirurgias abdominais baixas de até 60 minutos de duração.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Novabupi® Pesada é uma solução hiperbárica contendo mistura enantiomérica de 75% de S(-)-bupivacaína e 25% de R(+)-bupivacaína (S75:R25) a 0,5% (5 mg/mL) associada a glicose 8% (80 mg/mL) com baricidade > 1,0015.

Estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por comparador ativo (**estudo CRT090**) avaliou a não inferioridade de bupivacaína S75:R25 hiperbárica (pesada) a 0,5% em relação à bupivacaína racêmica (S50:R50) hiperbárica a 0,5% em raquianestesia (anestesia intratecal) para cirurgia de varizes (previsão de duração máxima de 3 horas) em adultos com idades entre 18-80 anos.

Foram incluídos 130 pacientes, divididos em dois braços com 65 pacientes cada: . Grupo S75:R25 que recebeu 4 mL (20 mg) de bupivacaína S75:R25 a 0,5% hiperbárica, e Grupo S50:R50, que recebeu também 4 mL (20 mg) de bupivacaína racêmica 0,5% hiperbárica.

Os critérios de exclusão mais relevantes do estudo contemplaram: crianças, indivíduos obesos (índice de massa corpórea > 32), pacientes com tatuagem no local da punção, portadores de lesões raquimedulares, neuropatias periféricas ou quaisquer outras condições neurológicas que pudessem causar distúrbios de sensibilidade e/ou motricidade, além de indivíduos com histórico de reações adversas a anestésicos.

Não há, portanto, dados conclusivos sobre a eficácia e segurança de Novabupi® Pesada em tais grupos e seu uso deve ser avaliado cuidadosamente, considerando os potenciais riscos e benefícios clínicos.

Os desfechos primários para avaliação de eficácia foram: 1) ***Tempo de latência para bloqueio sensitivo no dermátomo T10***: intervalo de tempo decorrido entre a retirada da agulha ao final da injeção do anestésico local e a ausência de resposta a estímulos sensoriais na região correspondente ao dermátomo T10; 2) ***Duração do bloqueio sensitivo***: intervalo de tempo decorrido entre a retirada da agulha ao final da injeção do anestésico local e a presença da sensibilidade positiva por estímulo de agulha no dermátomo L5.

Ambos os braços receberam doses de 4 mL (20 mg). As análises de eficácia foram realizadas com base nas populações ITT (População de análise por Intenção de Tratar [ITT]) e PP (População de análise Por Protocolo [PP]).

Tabela 1 – Características demográficas basais da população ITT inicial (N=130). Grupo Teste = pacientes randomizados para braço Novabupi® Pesada; Grupo Comparador = pacientes randomizados para braço Neocaína® Pesada; DP= desvio padrão. Dentro da população ITT inicial, houve 2 casos de

abandono e 18 casos de descontinuação.

Demografia	Grupo Teste	Grupo Comparador	p
Sexo (N; %)			**P-valor de Fisher**
Masculino	25 (38,5%)	15 (23,1%)	0,087
Feminino	40 (61,5%)	50 (76,9%)	
Idade (anos)			**p-valor do teste T**
Média ± DP	48,23 ± 11,35	46,72 ± 10,82	0,440
Etnia			**P-valor de χ^2**
Afrodescendente	10 (15,4%)	12 (18,5%)	0,893
Caucasiano	29 (44,6%)	28 (43,1%)	
Outra	25 (38,5%)	23 (35,4%)	
Não Informado	1 (1,5%)	2 (3,1%)	

1) **Avaliação de eficácia pelo tempo de latência para bloqueio sensitivo no dermátomo T10**: tanto para ITT quanto para PP, a diferença entre as médias do tempo de latência para bloqueio sensitivo no dermátomo T10 de cada grupo foi utilizada para testar a eficácia:

- $Temp_{T10}$(T): o tempo de latência em minutos para bloqueio sensitivo no dermátomo T10 no grupo **Teste (T; Novabupi® Pesada);**
- $Temp_{T10}$(C): o tempo de latência em minutos para bloqueio sensitivo no dermátomo T10 no grupo **Comparador (C; Neocaína® Pesada).**

Para o desfecho primário **Tempo de latência para bloqueio sensitivo no dermátomo T10**, a margem de não inferioridade (NI) estabelecida foi de -2,5 minutos. A avaliação da não inferioridade da eficácia da Novabupi® Pesada em relação à Neocaína® Pesada em raquianestesia foi realizada por meio da comparação entre os braços através da diferença entre as médias de $TempT_{10}$(C) e de $TempT_{10}$(T).

Tabela 2 – Estatísticas descritivas do tempo de latência em minutos para bloqueio sensitivo no dermátomo T_{10} – População PP. IC = Intervalo de Confiança; Lim Inf = limite inferior; Lim Sup = limite superior; DP = desvio padrão.

População PP								
Grupo	**N**	**Média**	**Desvio Padrão**	**IC 95% para média**		**Mínimo**	**Máximo**	
				Lim Inf	**Lim Sup**			
Novabupi Pesada (T)	48	4,40	2,08	3,79	5,00	0,00	10,00	
Neocaína Pesada (C)	52	4,38	2,04	3,82	4,95	1,00	10,00	
Total	100	4,39	2,05	3,98	4,80	0,00	10,00	
IC 95% da diferença entre C- T para população PP								
Latência T10	**Intervenção**	**N**	**Média**	**DP**	**Diferença C - T**	**IC95% Inf**	**IC95% Sup**	**P**
	C	52	4,3846	2,0403	-0,0112	-0,8294	0,8070	0,9783
	T	48	4,3958	2,0807				

Para população PP, o tempo médio de latência para bloqueio sensitivo no dermátomo T10 foi de 4,40 minutos para o grupo T e 4,38 minutos para o grupo C; na população ITT, o tempo médio foi de 4,24 minutos para o grupo T e 4,28 minutos para o grupo C.
A estimativa pontual da diferença no tempo de latência para bloqueio sensitivo no dermátomo T10 entre o grupo controle e teste (C-T) ao final do estudo (desfecho primário de eficácia) foi de -0,0112 minutos (IC 95%: -0,8294 a 0,8070; P =0,9783) na população PP. Como o limite inferior do IC 95% (-0,8294) foi superior à margem de NI estabelecida (-2,5 minutos), a Novabupi Pesada® foi considerada não-inferior à Neocaína® Pesada.
Os resultados na população ITT foram consistentes com os da população PP . A estimativa pontual da diferença no tempo de latência para bloqueio sensitivo no dermátomo T10 entre o grupo controle e teste (C-T) na população ITT foi de 0,0351 minutos (IC 95%: -0,7291 a 0,7994; P = 0,9276), sendo o limite inferior deste IC 95% = -0,8294, que é superior a margem de NI.

2) **Avaliação de eficácia pela duração do bloqueio sensitivo**: tanto para ITT quanto para PP, a diferença entre as médias da duração do bloqueio sensitivo de cada grupo foi utilizada para testar a eficácia considerando:

- DuraçãoL$_5$(T): a duração (em minuto) do bloqueio sensitivo (o tempo de recuperação da sensibilidade no dermátomo L5, isto é, o dorso do pé) no grupo **Teste (T; Novabupi® Pesada);**
- DuraçãoL$_5$(C): a duração (em minuto) do bloqueio sensitivo (o tempo de recuperação da sensibilidade no dermátomo L5, isto é, o dorso do pé) no grupo **Comparador (C; Neocaína® Pesada).**

Para o desfecho primário **Duração do bloqueio sensitivo**, a margem de não inferioridade (NI) estabelecida em relação ao desfecho primário I foi de -53 minutos. A avaliação da não inferioridade da eficácia da Novabupi® Pesada em relação à Neocaína® Pesada em raquianestesia foi realizada por meio da comparação entre os braços através da diferença entre as médias de DuraçãoL$_5$(T) e de DuraçãoL$_5$(C).

Tabela 3 – Estatísticas descritivas da duração em minutos do bloqueio sensitivo (o tempo de recuperação da sensibilidade no dermátomo L_5) – População PP. IC = Intervalo de Confiança; Lim Inf = limite inferior; Lim Sup = limite superior; DP = desvio padrão.

População PP							
Grupo	**N**	**Média**	**Desvio Padrão**	**IC 95% para média**		**Mínimo**	**Máximo**
				Lim Inf	**Lim Sup**		

Novabupi Pesada (T)	48	261,29	47,34	247,55	275,04	161,00	372,00	
Neocaína Pesada (C)	52	252,60	56,35	236,91	268,28	120,00	363,00	
Total	100	256,77	52,14	246,42	267,12	120,00	372,00	
IC 95% da diferença entre T - C para população PP								
Latência T10	**Grupo**	**N**	**Média**	**DP**	**Diferença C - T**	**IC95% Inf**	**IC95% Sup**	**P**
	T	48	261,2917	47,3367	8,6955	-12,0480	29,4390	0,4075
	C	52	252,5962	56,3519				

Para população PP, o tempo médio de duração do bloqueio sensitivo foi de 261,29 minutos para o grupo T e 252,60 minutos para o grupo C; na ITT, o tempo médio foi de 256,43 minutos para o grupo T e 250,56 para o grupo C.
A estimativa pontual da diferença na duração do bloqueio sensitivo entre o grupo teste e controle (T-C) ao final do estudo (desfecho primário de eficácia) foi de 8,6955 minutos (IC 95%: -12,0480 a 29,4390; P=0,4075) na população PP. Como o limite inferior do IC 95% (-12,0480) foi superior à margem de NI estabelecida (-53 minutos), a Novabupi Pesada® foi considerada não-inferior à Neocaína® Pesada.
Os resultados na população ITT foram consistentes com os da população PP e apontaram também a NI. A estimativa pontual da diferença na duração do bloqueio sensitivo entre o grupo teste e controle (T-C) na população ITT foi de 5,8645 minutos (IC 95%: -14,0065 a 25,7356; P = 0,5598), sendo o limite inferior deste IC 95% = -14,0065, que é superior à margem de NI.

Os principais desfechos secundários para avaliação de eficácia foram: **1)** ***Grau de bloqueio motor pelo uso da escala de Bromage modificada*****:** avaliação do bloqueio motor quando obtido o bloqueio sensitivo do dermátomo T10; e **2)** ***Duração do bloqueio motor:*** intervalo de tempo entre a retirada da agulha após a administração do anestésico e o retorno ao escore 0 na escala modificada.
A escala de Bromage modificada consiste em quatro graus de bloqueio: 0 – capaz de flexão completa dos joelhos e pés (nenhum bloqueio, 0%); 1 – apenas capaz de mover os joelhos (bloqueio parcial, 33%); 2 – capaz de mover somente os pés (bloqueio quase completo, 66%); e 4 – incapaz de mover os pés ou joelhos (bloqueio completo, 100%).

- **1) Grau de bloqueio motor**

A população PP contou com 48 registros no grupo T e 52 no grupo C, tendo sido 47 registros no grupo T e 50 no grupo C referentes ao grau 3 de bloqueio motor. O bloqueio completo (grau 3) ou quase completo (grau 2) foi alcançado em 90,4% dos pacientes no grupo C e 95,8% no grupo T, com valor de p=0,401 indicando similaridade. O grau mais alto de bloqueio motor (grau 3) ocorreu em 34,0% dos pacientes no grupo T e 48,0% no grupo C, com IC 95% da diferença entre eles sendo [-33,8%; 5,9%; valor de p=0,166]. O tratamento com T foi considerado similar ao C, uma vez que o IC 95% contém o valor zero.
Os resultados obtidos na população ITT foram similares e comparáveis aos da população PP. Para o grau de bloqueio, a população ITT contou com 57 registros no grupo Teste (Novabupi Pesada) e 62 no grupo Controle (Neocaína Pesada). O bloqueio completo (grau 3) ou quase completo (grau 2) foi alcançado em 81,3% dos pacientes no grupo C e 81,7% no grupo T; o bloqueio grau 3 ocorreu em 33,7% dos pacientes no grupo T e 47,4% no grupo C.

- **2) Duração do bloqueio motor**

Tanto para ITT quanto para PP, a diferença entre as médias de duração do bloqueio motor para cada grupo foi usada para testar a eficácia. A população ITT contou com 54 registros no grupo T e 57 no grupo C. Na população PP, foram 48 registros no grupo T e 52 no grupo C.
Na população PP, a média (± DP) no **grupo T** foi de 244,31 (±47,30) minutos, com duração máxima de 330 minutos. Já no **grupo C** foi de 232,06 (± 48,89) minutos com duração máxima de 360 minutos. A diferença entre T e C foi de 12,2548 minutos, com IC 95% de T-C = [-6,8637; 31,3733; p=0,2064] minutos. O tratamento com T foi considerado similar a C, uma vez que o IC 95% contém o valor zero.
Os resultados na população ITT são similares aos obtidos na PP. A média (± DP) no **grupo T** foi de 236,30 (±51,72) minutos, com duração máxima de 330 minutos. Já no **grupo C** foi de 229,21 (± 49,42) minutos com duração máxima de 360 minutos.

Em suma, ambas as soluções de bupivacaína produziram efeitos comparáveis quando administrados na raquianestesia. Conclui-se que a bupivacaína S75:R25 a 0,5% hiperbárica, injetada no espaço subaracnóideo, produz bloqueio sensitivo e motor não inferiores em relação à mesma dose de bupivacaína racêmica (S50:R50) a 0,5% hiperbárica para cirurgias de varizes em membros inferiores.

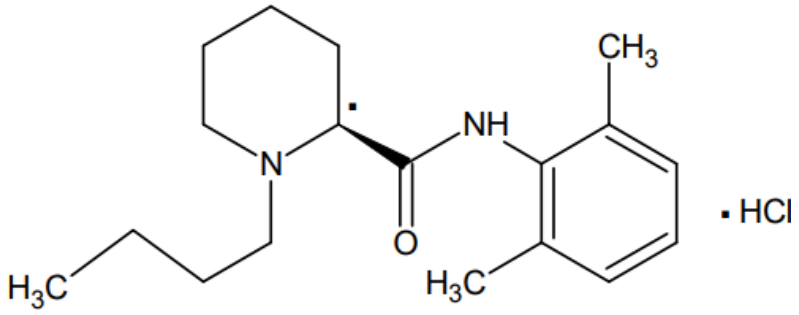
Referência bibliográfica:
Relatório de Estudo Clínico Fase 3 CRT090 – Estudo de não inferioridade da Novabupi® (bupivacaína S75:R25) pesada em relação a Neocaína® (bupivacaína S50:R50) pesada em raquianestesia para cirurgia de varizes em membros inferiores. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A solução injetável de Novabupi® Pesada contém o anestésico local cloridrato de levobupivacaína em excesso enantiomérico de 50% com indicação para a raquianestesia. Não contém conservantes.

Compondo o racemato de bupivacaína, há 50% do isômero dextrogiro e 50% do isômero levogiro. A composição de Novabupi® compreende um excesso de 50% do enantiômero levogiro em relação à sua proporção no racemato – esse excesso equivale a mais 25% de levobupivacaína dentro da mistura enantiomérica, com consequente redução da proporção do enantiômero dextrogiro para 25%, o que resulta na proporção S75:R25.

A Novabupi® Pesada injetável contém o enantiômero levogiro do cloridrato de bupivacaína em excesso enantiomérico de 50%, quimicamente descrito como cloridrato de (S)-1-butil-2-piperidilformo-2',6'-xilidida, sendo relacionado química e farmacologicamente com os anestésicos locais do tipo aminoamida.
O cloridrato de levobupivacaína, S-enantiômero da bupivacaína, em excesso enantiomérico de 50% (75% de levogiro e 25% de dextrogiro) é um pó cristalino, com fórmula molecular $C_{18}H_{28}N_2O$. HCl, peso molecular de 324,9, e com a seguinte fórmula estrutural:



* indica o centro quiral

A solubilidade do cloridrato de levobupivacaína em água é cerca de 100 mg/mL a 20ºC, o coeficiente de partição (álcool oleílico/água) é 1624 e o pKa é 8,09. O pKa do cloridrato de levobupivacaína é o mesmo do cloridrato de bupivacaína e o coeficiente de partição é similar ao do cloridrato de bupivacaína (1565).

Novabupi® Pesada é uma solução injetável estéril, apirogênica. O pH da solução é ajustado entre 4,0 e 6,5. A solução contém glicose e apresenta densidade superior ao líquido cefalorraquidiano.

Farmacologia Clínica:
A Novabupi Pesada (bupivacaína S75:R25 a 0,5% com glicose a 8%) é um anestésico local de ação prolongada, que pertence ao grupo das aminoamidas, que apresentam rápido início de ação. A duração da analgesia (até o nível dos segmentos T10 e T12) varia entre 2 e 4 horas.

Embora não tenha sido avaliado no estudo de fase 3 de Novabupi Pesada, dados de Novabupi Isobárica dão conta de que o bloqueio motor da musculatura abdominal torna a solução adequada para a realização de cirurgias abdominais de curta duração (45-60 min). A duração do bloqueio motor não excede a duração da analgesia.

O tempo médio de latência de Novabupi® Pesada foi observado em torno de 4,4 minutos, com duração média do bloqueio sensitivo em torno de 4,3 horas e média do bloqueio motor em torno de 4,1 h.

Mecanismo de Ação
A Novabupi® Pesada faz parte dos anestésicos locais do tipo aminoamida. Os anestésicos locais bloqueiam a geração e condução dos impulsos nervosos, através do aumento do limiar da excitação elétrica do nervo, por diminuição da propagação dos impulsos no nervo e pela redução da velocidade do aumento do potencial de ação. Em geral, a progressão da anestesia está relacionada ao diâmetro, mielinização e velocidade da condução das fibras nervosas afetadas. Clinicamente, a sequência da perda da função nervosa é: 1) dor, 2) temperatura, 3) tato, 4) propriocepção e 5) tono muscular esquelético.
O cloridrato de levobupivacaína promove redução no tempo de instalação da anestesia (menor latência no aparecimento do bloqueio motor), induz o bloqueio sensitivo e é menos cardiotóxico quando comparado à mistura racêmica, sendo dessa forma importante para os pacientes com função cardíaca comprometida.

Farmacocinética

Após a infusão intravenosa de doses equivalentes de levobupivacaína e bupivacaína, o *clearance* médio, o volume de distribuição, e os valores da meia-vida terminal da levobupivacaína e da bupivacaína foram similares (tabela 4).
Após a comparação das estimativas para a ASC (Área Sob a Curva) e a $C_{máx}$ (concentração máxima) plasmáticas entre a levobupivacaína e a bupivacaína, em dois ensaios clínicos de Fase III (tabela 5), envolvendo a administração de curta duração de cada um dos agentes, concluiu-se que nem a exposição plasmática total ou a $C_{máx}$ diferiram entre os dois fármacos no intra-estudo. Os valores inter-estudo diferiram um pouco, provavelmente pelas diferenças de local da injeção, volume, e a dose total administrada em cada um dos estudos. Esses dados sugerem que a levobupivacaína e a bupivacaína têm perfil farmacocinético similar.
Dados farmacocinéticos após administração intravenosa de levobupivacaína pura e bupivacaína racêmica foram obtidos de dois estudos de Fase I estão dispostos na Tabela 4. Os dados farmacocinéticos dos dois estudos de Fase III com levobupivacaína sem vasoconstritor e sem glicose são apresentados na Tabela 5.

Para as concentrações 0,5% e 0,75% de levobupivacaína, administradas por via epidural nas doses de 75 mg e 112,5 mg respectivamente, a $C_{máx}$ média e a ASC0-24 da levobupivacaína foram aproximadamente proporcionais à dose. Do mesmo modo, as concentrações de 0,25% e 0,5% de levobupivacaína usadas para o bloqueio do plexo braquial, em doses de 1 mg/kg e 2 mg/kg respectivamente, a $C_{máx}$ média e a ASC0-24 da levobupivacaína foram aproximadamente dose-relacionadas.

Tabela 4 – Valores dos parâmetros farmacocinéticos da levobupivacaína após administração de 40 mg de levobupivacaína, e aqueles da bupivacaína racêmica, R(+)- e enantiômero S(-)-, após administração intravenosa de 40 mg de bupivacaína em voluntários sadios (média ± desvio padrão [SD]). Ambas as medicações sem vasoconstritor e sem glicose.

Parâmetro	Levobupivacaína	Bupivacaína Racemato	R(+)-bupivacaína	S(-)-bupivacaína
Cmáx µg/mL	1,455 ± 0,237	1,421 ± 0,224	0,629 ± 0,100	0,794 ± 0,131
ASC0-α µg/hora/mL	1,153 ± 0,447	1,166 ± 0,400	0,478 ± 0,166	0,715 ± 0,261
T1/2 hora	1,27 ± 0,37	1,15 ± 0,41	1,08 ± 0,17	1,34 ± 0,44
Vd litro	66,91 ± 18,23	59,97 ± 17,65	68,58 ± 21,02	56,73 ± 15,14
Cl, Litro/hora	39,06 ± 13,29	38,12 ± 12,64	46,72 ± 16,07	46,72 ± 16,07

Tabela 5 – Valores dos parâmetros farmacocinéticos da levobupivacaína e bupivacaína sem vasoconstritor e sem glicose após administração dos respectivos fármacos por via epidural e por bloqueio do plexo braquial.

Via	Epidural			Bloqueio do Plexo Braquial		
Concentração (%)	**Levobupivacaína**		**Bupivacaína**	**Levobupivacaína**		**Bupivacaína**
	0,50	**0,75**	**0,50**	**0,25**	**0,50**	**0,50**
Dose recebida	75 mg	112,5 mg	75 mg	1 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg
N	9	9	8	10	10	9
Cmáx (µg/mL)	0,582	0,811	0,414	0,474	0,961	1,029
Tmáx (h)	0,52	0,44	0,36	0,50	0,71	0,68
ASC0-t (µg.h/mL)	3,561	4,930	2,044	2,999	5,311	6,832

A glicose, componente adicionado à Novabupi® Pesada, tem como função primordial controlar a distribuição do anestésico no líquido cefalorraquidiano (LCR), aumentando a densidade da solução para um valor superior ao do LCR. Quando administrada na raquianestesia isso resulta em dispersão cranial mais controlada e previsível da solução anestésica dentro do espaço intratecal, garantindo que o anestésico se concentre nas partes mais baixas das raízes medulares, reduzindo a amplitude de anestesia e melhorando assim a segurança do procedimento. A adição de glicose altera apenas a densidade da solução, não interferindo no grau de ionização do fármaco e, por consequência, não há alteração na absorção do fármaco para a circulação sistêmica e na ação farmacológica.

Os estudos acima discutidos são referentes ao isômero levobupivacaína em sua forma pura. Observa-se que nem o racemato de bupivacaína nem seus isômeros isolados têm diferença significativa nos parâmetros farmacocinéticos. Por conseguinte, não se espera que a mistura não racêmica bupivacaína S75:R25 a tenha.

Absorção
A concentração plasmática da levobupivacaína, após administração terapêutica, depende da dose e também da via de administração, porque a absorção do

local da administração é afetada pela vascularização do tecido, e pela presença ou ausência de epinefrina na solução anestésica. Uma concentração de epinefrina diluída (1:200.000 ou 5 µg/mL) geralmente reduz o índice de absorção e o pico da concentração plasmática da levobupivacaína, permitindo o uso de doses totais moderadamente maiores e, algumas vezes, prolongando a duração da ação.
Doses de até 150 mg, administradas por via epidural, para cirurgia (outra que cesariana) resultaram em valores de $C_{máx}$ médio de até 0,79 µg/mL.
Os níveis de pico no sangue foram alcançados aproximadamente em 30 minutos após a administração epidural. Em cirurgia eletiva cesariana, doses de até 150 mg resultaram em níveis de $C_{máx}$ médio de até 1,2 µg/mL.
Novabupi® Pesada não tem vasoconstritor em sua fórmula, e tem indicação apenas para raquianestesia, procedimento no qual a absorção sistêmica é mínima.

Distribuição
A ligação da levobupivacaína às proteínas plasmáticas, avaliada *in vitro*, foi > 97% nas concentrações entre 0,1 e 1,0 µg/mL. A associação da levobupivacaína com células sanguíneas humanas foi muito baixa (0% – 2%) entre as concentrações de 0,01 a 1,0 µg/mL, e aumentou até 32% com 10 µg/mL.
O volume de distribuição da levobupivacaína, após administração intravenosa, foi de 67 litros.

Metabolismo
A levobupivacaína é extensivamente metabolizada, encontrando-se levobupivacaína inalterada na urina ou fezes. Estudos *in vitro*, usando levobupivacaína marcada com C14, mostraram que as isoformas de CYP3A4 e CYP1A2 mediam o metabolismo da levobupivacaína para desbutil-levobupivacaína e 3-hidroxi-levobupivacaína, respectivamente. *In vivo*, a 3-hidroxi-levobupivacaína parece sofrer nova transformação para conjugados glicuronídeos e sulfatos. A inversão metabólica da levobupivacaína para R (+)-bupivacaína não foi evidente, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Eliminação
Após administração intravenosa, a recuperação da levobupivacaína marcada foi essencialmente quantitativa, recuperando-se um total médio de cerca 95% na urina e fezes, em 48 horas. Destes 95%, cerca de 71% foi na urina e 24% nas fezes. A meia-vida média de eliminação do total da radioatividade no plasma foi de 3,3 horas. O *clearance* médio e a meia-vida terminal da levobupivacaína, após infusão intravenosa, foi de 39 litros/hora e 1,3 horas, respectivamente.

Populações Especiais

Idosos
Os limitados dados disponíveis indicam que enquanto existem diferenças no $T_{máx}$, $C_{máx}$ e a ASC em relação à idade (entre grupos de idade de < 65, 65–75 e > 75 anos), essas diferenças são pequenas e variam dependendo do local de administração. (ver Precauções)

Sexo
O pequeno número de indivíduos nos grupos masculino e feminino e as diferentes vias de administração (os dados não puderam ser reunidos) nos diferentes estudos, não permitiram estabelecer as diferenças nos sexos, em relação a farmacocinética da levobupivacaína. (ver Precauções)

Pacientes Pediátricos
Não há dados disponíveis de farmacocinética da levobupivacaína na população pediátrica. (ver Precauções)

Relação Materno/Fetal
A relação da concentração venosa umbilical e materna variou de 0,252 a 0,303 após a administração epidural de levobupivacaína no procedimento cesariano. Esses dados estão na faixa observada normalmente para a bupivacaína. (ver Precauções)

Amamentação
Sabe-se que alguns fármacos anestésicos locais são excretados no leite humano, portanto, deve-se ter cautela quando administrados a mulheres em período de amamentação. Não existem ainda estudos sobre a excreção da levobupivacaína e seus metabólitos no leite humano. (Ver 5. advertências e precauções.

Insuficiência Renal
Não foram conduzidos estudos especiais em pacientes com insuficiência renal. A levobupivacaína inalterada não é excretada na urina. Embora não exista evidência sobre o acúmulo de levobupivacaína em pacientes com insuficiência renal, alguns de seus metabólitos podem acumular-se por serem excretados primariamente pelos rins. (ver Precauções)

Insuficiência Hepática
Não foram conduzidos estudos especiais em pacientes com insuficiência hepática. A levobupivacaína é eliminada primariamente pelo metabolismo hepático e mudanças na função hepática podem levar a consequências significativas. A levobupivacaína deverá ser usada com cautela em pacientes com doença hepática grave, podendo haver necessidade da diminuição das doses repetidas, devido à demora na eliminação. (ver Precauções)

Farmacodinâmica
Novabupi® tem o mesmo mecanismo de ação da bupivacaína racêmica, o bloqueio do impulso nervoso por bloqueios de canais iônicos das fibras nervosas. A absorção sistêmica dos anestésicos locais, mesmo em doses terapêuticas nas vias preconizadas. pode produzir efeitos nos sistemas nervoso central e cardiovascular. Nas concentrações sanguíneas obtidas com doses terapêuticas, foram relatadas mudanças na condução cardíaca, excitabilidade,

capacidade de refração, contratilidade e na resistência vascular periférica. Concentrações sanguíneas tóxicas deprimem a condução cardíaca e a excitabilidade, podendo levar a um bloqueio atrioventricular, arritmia ventricular e parada cardíaca, resultando às vezes em óbito. Também, a contratilidade do miocárdio é diminuída e ocorre vasodilatação periférica, levando a uma diminuição do débito cardíaco e da pressão arterial.
Absorção sistêmica também pode produzir efeito excitatório, depressão ou ambos no sistema nervoso central (SNC). Níveis elevados no SNC em geral se manifestam por agitação, tremores, calafrios, podendo evoluir para convulsão. Na fase final, a depressão do sistema nervoso central pode evoluir para o coma e parada cardiorrespiratória.

Contudo, os anestésicos locais têm seu primeiro efeito depressivo na medula e em centros superiores. O estágio depressivo poderá ocorrer sem um estágio de excitação anterior.
Em estudos farmacológicos não clínicos, comparando-se a levobupivacaína e a bupivacaína em espécies animais, a toxicidade cardíaca e no sistema nervoso central da levobupivacaína foi menor que a da bupivacaína. Foram observados efeitos arritmogênicos em animais, com doses maiores de levobupivacaína que de bupivacaína.

Entretanto, não estão disponíveis dados comparativos da dificuldade de ressuscitação da arritmia induzida com levobupivacaína e bupivacaína em humanos. A toxicidade do sistema nervoso central ocorreu com ambos os fármacos em doses mais baixas e em concentrações plasmáticas menores que as doses e concentrações plasmáticas associadas com a cardiotoxicidade. Em dois estudos com infusão intravenosa em carneiro consciente, as doses convulsivas de levobupivacaína foram significativamente mais altas do que da bupivacaína. Após repetidas administrações intravenosas em bolus, as doses convulsivas médias (± SD) para a levobupivacaína e a bupivacaína foram 9,7 (7,9) mg/kg e 6,1 (3,4) mg/kg, respectivamente. As concentrações séricas totais medianas associadas foram de 3,2 µg/mL e 1,6 µg/mL.

Em um segundo estudo, após a infusão intravenosa de 3 minutos, a dose média convulsivante (95% CI [Intervalo de Confiança]) para levobupivacaína foi 101 mg (87 – 116 mg) e para a bupivacaína 79 mg (72 – 87).

Foi planejado um estudo em voluntários, no intuito de avaliar os efeitos da levobupivacaína e bupivacaína no EEG, após dose intravenosa de 40 mg, dose esta que estaria abaixo do potencial para causar sintomas no sistema nervoso central. Neste estudo, a levobupivacaína diminuiu o ritmo das ondas α nas regiões parietal, temporal e occipital, mas em extensão menor que a bupivacaína. A levobupivacaína não tem efeito no ritmo alfa rápido nas regiões frontal e central, nem produz o aumento no ritmo teta observado em alguns eletrodos após a administração de bupivacaína.

Num outro estudo, 14 voluntários receberam infusões de levobupivacaína ou bupivacaína, intravenosamente, até que significativos sintomas no SNC ocorreram (dormência na língua, escotomas, zumbido no ouvido, vertigem, visão turva ou contração muscular). A dose média na qual os sintomas do SNC ocorreram foi 56 mg (variando de 17,5 a 150 mg) para a levobupivacaína e 48 mg variando de 22,5 a 110 mg) para a bupivacaína; esta diferença não tem significância estatística. Os pontos finais primários do estudo foram a contratilidade cardíaca e os parâmetros eletrocardiográficos padrão. Embora algumas diferenças pudessem ser observadas entre os tratamentos, a relevância clínica é desconhecida.

Em outro estudo, 22 voluntários sadios receberam infusão intravenosa de bupivacaína para estabelecer a dose máxima individual tolerada baseando-se nos sintomas do SNC. Os voluntários receberam aleatoriamente levobupivacaína ou bupivacaína em doses predefinidas (30 a 122 mg). Na segunda infusão dessas doses, 10 de 11 voluntários da bupivacaína tiveram sintomas de SNC, comparativamente com 6 de 11 voluntários da levobupivacaína. Os desfechos primários, que foram a dispersão QT e duração QRS, não foram diferentes entre os tratamentos.

SEGURANÇA NÃO CLÍNICA
Toxicidade aguda e crônica
A dose letal por infusão venosa da levobupivacaína para suínos é cerca de 2 vezes maior que a da bupivacaína racêmica. Estudos de toxicidade aguda de bupivacaína racêmica, dextrobupivacaína e levobupivacaína em ratos por via IV apresentaram valores médios de LD_{50} de 5,6 mg/kg, 3,8 mg/kg e 7,2 mg/kg, respectivamente. Em camundongos, a média de LD_{50} por via
IV foi de até 8 mg/kg para o racemato, de 7,9 mg/kg para dextrobupivacaína e 9,6 mg para levobupivacaína. A cardiotoxicidade da bupivacaína e de seus isômeros isolados foi avaliada e comparada em numerosos estudos não-clínicos. A conclusão predominante é que a toxicidade da levobupivacaína é menor que a da bupivacaína racêmica

Toxicidade reprodutiva
Os estudos de teratogenicidade com levobupivacaína em ratos (30 mg/kg/dia ou 180 mg/m^2/dia) e coelhos (220 mg/m^2/dia) não evidenciaram nenhum efeito adverso na organogênese ou no desenvolvimento fetal precoce. As doses usadas foram aproximadamente 1,5 vezes a dose máxima recomendada para humanos (570 mg/pessoa), baseada na superfície corpórea (352 mg/m^2). Não se evidenciaram efeitos relacionados com o tratamento no desenvolvimento fetal tardio, parto, amamentação, viabilidade neonatal ou crescimento da prole, no estudo perinatal e pós-natal em ratos, com doses até aproximadamente 1,5 vezes a dose máxima recomendada humana, baseada na superfície corpórea.
Ratos fêmeas grávidas receberam infusão intravenosa de bupivacaína racêmica numa taxa de 0,33 mg/kg/min durante um período de 15 minutos. A meia-vida de eliminação da bupivacaína foi de 37,7 minutos e seu metabólito principal foi 3-hidroxibupivacaína. A razão da concentração fetal e materna no plasma foi de 0,29 e na placenta foi de 0,63. O âmnion apresentou a maior concentração de bupivacaína, 3 e 11 vezes maior que as concentrações plasmáticas materna e fetal, respectivamente. Após 4 h da administração da dose, bupivacaína não foi mais detectada em nenhuma amostra fetal ou materna, enquanto o metabólito ainda estava presente em todos os tecidos com exceção do plasma fetal e tecido cardíaco. Estes dados indicam que uma quantidade considerável de bupivacaína é absorvida pela placenta, âmnion e miométrio. O metabólito 3-hidroxibupivacaína estava presente em todos os tecidos, exceto o coração e plasma fetal, mesmo após o composto mãe não ser mais detectável.
Deve-se ter cautela na administração de levobupivacaína a mulheres em período de amamentação. Estudos em ratos demonstraram que pequenas quantidades de levobupivacaína podem ser detectadas nos filhotes após a administração de levobupivacaína à lactante.

Carcinogenicidade, mutagenicidade e genotoxicidade
Não foram realizados estudos longos em animais, com os anestésicos locais, incluindo-se a levobupivacaína, para a avaliação do potencial carcinogênico. Não se observou mutagenicidade no ensaio de mutação em bactéria, no ensaio de mutação de linfomas de células de camundongo, aberrações cromossômicas em linfócitos do sangue em humanos, e nos micronúcleos da medula óssea de camundongos tratados. Os estudos realizados com a levobupivacaína, em ratos, administrando-se 30 mg/kg/dia (180 mg/m^2/dia), não demonstraram efeito sobre a fertilidade ou no desempenho reprodutivo geral em duas gerações. Esta dose é aproximadamente 1,5 vezes a dose máxima recomendada em humanos (570 mg/pessoa), baseada na superfície corpórea (352 mg/m^2).
Não há indícios de que bupivacaína racêmica ou seus isômeros sejam carcinogênicos em humanos, não estando listado pela da IARC (*International Agency for Research on Cancer*).

4. CONTRAINDICAÇÕES

A Novabupi® Pesada é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula ou a qualquer outro agente anestésico do tipo amida.

As seguintes condições impedem a aplicação da raquianestesia:

- Hemorragia grave, hipotensão grave, choque e arritmias, bloqueio cardíaco completo, com débito cardíaco gravemente comprometido;
- Infecção local na área onde se pretende fazer a punção lombar;
- Septicemia;
- Doenças cérebro-espinhais, tais como meningite, tumores, poliomielite e hemorragia cerebral. Artrite, espondilite e outras doenças da coluna que tornem impossível a punção. Também é contraindicado na presença de tuberculose ou lesões metastáticas na coluna;
- Anemia perniciosa com sintomas medulares;
- Descompensação cardíaca, derrame pleural maciço e aumento acentuado da pressão intra-abdominal como ocorre em ascites maciças e tumores;
- Infecção piogênica da pele no local ou adjacente ao local da punção;
- Hipotensão acentuada, como ocorre em choque cardiogênico e choque hipovolêmico;
- Alterações da coagulação ou sob tratamento com anticoagulante.

Atenção: contém 80 mg/mL de glicose.
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Novabupi® Pesada é destina exclusivamente para uso intratecal (raquianestesia).

Em bloqueio com Novabupi® Pesada, pode ocorrer injeção não intencional intravenosa, resultando em parada cardíaca.

Apesar da intoxicação poder ser rapidamente detectada e administrar-se tratamento adequado, pode haver necessidade de ressuscitação prolongada.
A ressuscitabilidade relativa à bupivacaína é ainda desconhecida, por não ter sido estudada até o momento.

Assim como com outros anestésicos locais do tipo amida, a Novabupi® Pesada deve ser administrada com doses incrementais. Por não poder ser injetada em doses grandes, não se recomenda para situações de emergência, onde seja necessário um início de ação rápido para a anestesia cirúrgica.

Historicamente, as pacientes grávidas têm alto risco de desenvolver arritmias cardíacas, parada cardiocirculatória e óbito, quando a bupivacaína tenha sido inadvertidamente e rapidamente injetada por via intravenosa.

Os anestésicos locais somente deverão ser administrados por profissionais experientes no diagnóstico e controle da toxicidade dose-dependente e outras emergências agudas que possam surgir do tipo de bloqueio utilizado, e somente depois de se assegurar a disponibilidade imediata de oxigênio, outros fármacos para ressuscitação, equipamento de ressuscitação cardiopulmonar e de pessoal treinado necessário para tratamento e controle das reações tóxicas e emergências relacionadas.

A falta ou a demora no atendimento da toxicidade dose-relacionada do fármaco e da hipoventilação, seja qual for o motivo e/ou alterações na sensibilidade, poderá levar ao desenvolvimento de acidose, parada cardíaca e possível óbito.

É essencial a aspiração antes de se injetar qualquer anestésico local para evitar injeção intravascular. Entretanto, a aspiração negativa não garante que a injeção intravascular seja evitada. A Novabupi® Pesada deverá ser usada com cautela nos pacientes que receberam outros anestésicos locais ou agentes estruturalmente relacionados aos anestésicos locais do tipo amida, pois os efeitos tóxicos desses fármacos são aditivos.

Estudos em animais demonstram toxicidade cardíaca e no sistema nervoso central, dose-relacionada. Assim, volumes iguais, de maior concentração, podem

estar mais propensos a produzir toxicidade cardíaca.

Os anestésicos espinhais não devem ser injetados durante a contração uterina, porque, nesta situação, a dinâmica do líquido raquidiano poderá levar a uma dispersão cefálica do anestésico.

A saída de líquido cefalorraquidiano durante a punção indica a entrada no espaço subaracnóideo. Contudo, a aspiração deve ser feita antes de se injetar a solução anestésica, para confirmar a entrada no espaço subaracnóideo e evitar a injeção intravascular.

A mistura de levobupivacaína com outros anestésicos locais ou a precedência ou a concomitância na administração com outros anestésicos não é recomendada pois ainda não existem dados suficientes no uso clínico sobre esse tipo de misturas.

A segurança e a eficácia dos anestésicos espinhais dependem da dose adequada, técnica correta, precauções adequadas e da rapidez no atendimento das emergências. O paciente deverá estar recebendo líquidos por via intravenosa, através de cateter, para assegurar esta via de acesso . Deverá ser usada a dose mínima de anestésico que resulte em anestesia efetiva.

A injeção do anestésico deverá ser lenta. A tolerância a raquianestesia e ao anestésico local varia de acordo com o estado do paciente. Pacientes idosos ou debilitados e pacientes em estado grave necessitam de doses menores. Doses reduzidas também são indicadas para pacientes com pressão intra-abdominal aumentada (incluindo-se as pacientes obstétricas).

Após a injeção do anestésico local, deverá ser realizado monitoramento cuidadoso e constante dos sistemas cardiovascular e respiratório (adequação da ventilação), dos sinais vitais e do estado de consciência do paciente.
Agitação, ansiedade, fala incoerente, crise de ausência, dormência e formigamento da boca e dos lábios, gosto metálico, tontura, zumbidos, visão nebulosa, tremores, depressão e sonolência podem ser sinais de alerta de toxicidade no sistema nervoso central.
Os anestésicos espinhais deverão ser usados com cautela em pacientes com graves distúrbios do ritmo cardíaco, choque e bloqueio cardíaco.

O bloqueio simpático que ocorre durante a anestesia espinhal pode resultar em vasodilatação periférica e hipotensão, sendo que a extensão dependerá do número de dermátomos bloqueados. A pressão arterial deverá, portanto, ser cuidadosamente monitorada, principalmente nas primeiras fases da anestesia.

A hipotensão poderá ser controlada com vasoconstritores em doses que dependerão da gravidade da hipotensão e da resposta do paciente ao tratamento. O nível da anestesia deverá ser cuidadosamente monitorado pois nem sempre é facilmente controlável nas técnicas anestésicas espinhais.

A levobupivacaína deve ser utilizada com cautela em pacientes com doenças hepáticas, especialmente em estado grave, doses repetidas por oferecerem maior risco para o desenvolvimento de concentrações plasmáticas tóxicas. Os anestésicos locais também devem ser usados com cautela em pacientes com função cardiovascular alterada, alterações do ritmo cardíaco, choque ou bloqueio cardíaco, porque eles têm menor capacidade de compensar as mudanças funcionais associadas ao prolongamento da condução atrioventricular provocado por esses fármacos. Contudo, as doses e concentrações recomendadas para anestesia espinhal são muito menores que as doses recomendadas para outros bloqueios maiores.

Sérias arritmias cardíacas podem ocorrer relacionadas com a dose se as soluções contiverem vasoconstritores como a epinefrina e forem empregadas em pacientes durante ou após a administração de potentes anestésicos inalatórios.
Quando for decidido o uso ou não desses produtos simultaneamente no mesmo paciente, deverá ser levada em consideração a ação combinada de ambos os agentes no miocárdio, o volume e a concentração do vasoconstritor usado e o tempo decorrido desde a injeção.

Muitos fármacos usados durante a anestesia são consideradas como agentes potencialmente causadores de hipertermia maligna em pessoas com histórico familiar. Por não se saber se os anestésicos locais do tipo amida podem desencadear essa síndrome, sugere-se a disponibilidade de um protocolo padrão para o monitoramento.
Sinais precoces inexplicáveis de taquicardia, taquipneia, labilidade da pressão arterial, contratura muscular e acidose metabólica poderão preceder a elevação da temperatura. O sucesso da reversão da síndrome dependerá de um diagnóstico precoce, rápida suspensão do agente ou agentes suspeitos e início imediato de tratamento, incluindo oxigenoterapia, medidas de suporte cabíveis e administração de dantroleno.

As seguintes condições poderão impedir o uso da raquianestesia, dependendo da avaliação médica da situação e da capacidade para lidar com as complicações que possam ocorrer:

- Doença preexistente do sistema nervoso central, tais como aquelas atribuíveis à anemia perniciosa, poliomielite, sífilis ou tumores;
- Alterações hematológicas que predisponham a coagulopatias ou pacientes em anticoaguloterapia. O trauma de vasos sanguíneos durante a condução da anestesia espinhal pode levar em algumas circunstâncias a hemorragias incontroláveis no sistema nervoso central ou hemorragias nos tecidos moles;
- Dor crônica nas costas ou cefaleia pré-operatória;
- Hipotensão e hipertensão;
- Parestesias persistentes, sangramentos persistentes;
- Artrites ou deformidades da coluna;
- Extremos de idade;

- Psicoses ou outras causas que signifiquem falta de cooperação por parte do paciente.

Os pacientes devem ter ciência da possibilidade de experimentar perda temporária de sensação e atividade motora, geralmente na metade inferior do corpo, após a administração adequada da anestesia intratecal.

Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição da Fertilidade
Modelo animal: não foram realizados estudos longos em animais, com os anestésicos locais, incluindo-se a levobupivacaína, para a avaliação do potencial carcinogênico. Não se observou mutagenicidade no ensaio de mutação em bactéria, no ensaio de mutação de linfomas de células de camundongo, aberrações cromossômicas em linfócitos do sangue em humanos e nos micronúcleos da medula óssea de camundongos tratados. Os estudos realizados com a levobupivacaína, em ratos, administrando-se 30 mg/kg/dia (180 mg/m^2/dia), não demonstraram efeito sobre a fertilidade ou no desempenho reprodutivo geral em duas gerações. Esta dose é aproximadamente 1,5 vezes a dose máxima recomendada em humanos (570 mg/pessoa), baseada na superfície corpórea (352 mg/m^2).
Em humanos: a raquianestesia é uma técnica anestésica que permite a realização de procedimentos cirúrgicos, sendo um evento único relacionado a uma intervenção pontual, que pode se repetir ao longo da vida do indivíduo, porém em caráter não crônico. Assim, não configura per si uma opção de tratamento medicamentoso para nenhuma condição de saúde na prática clínica. Logo, não se aplicam dados clínicos (em humanos) de carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade. **Gravidez**
Os estudos de teratogenicidade em ratos (180 mg/m^2/dia) e coelhos (220 mg/m^2/dia) não evidenciaram nenhum efeito adverso na organogênese ou no desenvolvimento fetal precoce. As doses usadas foram aproximadamente 1,5 vezes a dose máxima recomendada para humanos (570 mg/pessoa), baseada na superfície corpórea (352 mg/m^2). Não se evidenciaram efeitos relacionados com o tratamento no desenvolvimento fetal tardio, parto, amamentação, viabilidade neonatal ou crescimento da prole, no estudo perinatal e pós-natal em ratos, com doses de até 1,5 vezes aproximadamente a dose máxima recomendada humana, baseada na superfície corpórea.
Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, no período da embriogênese, sobre os efeitos da levobupivacaína, no desenvolvimento do feto. A Novabupi® Pesada somente deve ser administrada durante a gravidez se os benefícios justificarem os riscos para o feto.

Gravidez – Categoria de Risco B - Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Trabalho de Parto e Parto
Os anestésicos locais, incluindo a levobupivacaína, atravessam rapidamente a placenta e, quando usados para o bloqueio epidural, podem causar diferentes graus de toxicidade materna, fetal e no recém-nascido. A incidência e o grau de toxicidade dependem do procedimento realizado, do tipo e quantidade de fármaco usado e da técnica de administração.
As reações adversas na gestante, feto e recém-nascido envolvem alterações no sistema nervoso central, no tono vascular periférico e na função cardíaca. Como consequência de anestesia regional com levobupivacaína, para o alívio da dor obstétrica, houve o aparecimento de hipotensão materna, bradicardia fetal e desaceleração fetal.
Os anestésicos locais produzem vasodilatação por bloqueio dos nervos simpáticos. A administração de fluidos intravenosos, elevação dos membros inferiores da paciente e o decúbito lateral esquerdo, ajudam prevenir a queda da pressão arterial. A frequência cardíaca do feto deve ser monitorizada continuamente, inclusive eletronicamente.

Amamentação
Alguns fármacos anestésicos são excretados no leite humano, devendo-se ter cautela na administração de levobupivacaína a mulheres em período de amamentação. A excreção de levobupivacaína ou de seus metabólitos no leite humano não foi estudada.
Os estudos em ratos demonstraram que pequenas quantidades de levobupivacaína podem ser detectadas nos filhotes após a administração de levobupivacaína à lactante.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Uso Pediátrico
A segurança e a eficácia da levobupivacaína em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas.

Uso Geriátrico
Do total de indivíduos de um estudo clínico, com levobupivacaína, 16% tinham acima de 65 anos, enquanto 8% tinham 75 anos ou mais.
Não foram observadas diferenças na segurança e eficácia entre esses indivíduos e indivíduos mais jovens, e outras experiências clínicas relatadas não identificaram diferenças nas respostas entre os pacientes mais velhos e os mais novos, mas, uma sensibilidade maior em alguns pacientes mais velhos, não foi descartada.

NOTA: Considerando que a raquianestesia pode ser preferível à anestesia geral em alguns pacientes de alto risco, quando o tempo permitir, deve-se tentar otimizar sua condição geral pré-operatoriamente.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
A raquianestesia por si tem pequeno efeito na função mental e coordenação, mas prejudicará temporariamente a locomoção e o estado de atenção.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Novabupi® deve ser usada com cuidado em pacientes que estejam sob tratamento com outros anestésicos locais ou substâncias relacionadas estruturalmente aos anestésicos locais do tipo amida, pois os efeitos tóxicos podem ser aditivos.
Estudos *in vitro* indicam que as isoformas CYP3A4 e CYP1A2 mediam o metabolismo da levobupivacaína para desbutil-levobupivacaína e 3-hidroxi-levobupivacaína. Então, agentes similares, que estejam sendo administrados concomitantemente com a levobupivacaína, e que podem ser metabolizados por essas isoenzimas, podem potencializar a interação com a levobupivacaína.

Embora não tenham sido conduzidos estudos clínicos, é provável que o metabolismo de levobupivacaína possa ser afetado pelos indutores conhecidos do CYP3A4 (tais como a fenitoína, fenobarbital, e rifampicina), inibidores do CYP3A4 (antifúngicos azólicos, como o cetoconazol; certos inibidores de protease, como o ritonavir; antibióticos macrolídeos, como a eritromicina; e antagonistas do canal de cálcio, como o verapamil), indutores do CYP1A2 (omeprazol) e inibidores do CYP1A2 (furafilina e claritromicina). O ajuste da dose pode ser justificado quando a levobupivacaína é administrada concomitantemente com os inibidores do CYP3A4 e CYP1A2, pois os níveis sistêmicos da levobupivacaína podem aumentar, levando à toxicidade.

Estudos *in vitro* mostraram que a morfina, fentanila, clonidina e sufentanila, não parecem ter efeito inibidor no metabolismo oxidativo da levobupivacaína. Contudo, nenhum desses compostos testados inibiu as isoformas CYP3A4 ou CYP1A2. A administração simultânea de fármacos vasopressores e fármacos ocitócicos do tipo *ergot* poderá causar hipertensão grave persistente ou acidentes cerebrovasculares.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15º e 30ºC. Não congelar. O prazo de validade
é de 24 meses. Não utilize medicamento vencido.
A solução não deve ser armazenada em contato com metais (por ex.: agulhas ou partes metálicas de seringas), pois os íons metálicos dissolvidos podem causar edema no local da injeção.
Caramelização da glicose pode ocorrer durante autoclavagem, portanto cloridrato de Novabupi® Pesada não deve ser reesterilizada.
Não se recomenda, geralmente, adicionar soluções à Novabupi® hiperbárica.
NOVABUPI Pesada não contém conservantes, portanto, deve ser usada imediatamente após a abertura da ampola. Qualquer solução que sobrar deve ser descartada.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas: solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, incolor ou quase incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Necessário adquirir agulhas. Para a administração intratecal, recomenda-se o uso de agulhas estéreis descartáveis de uso intratecal com calibre e comprimento adequados para o paciente, a critério médico.

A distribuição do anestésico no espaço subaracnóideo pode ser facilitada pela utilização de uma agulha de calibre apropriado. Se a técnica for devidamente utilizada no espaço subaracnóideo, uma injeção adicional é raramente necessária.
Um bloqueio incompleto ou irregular não responsivo ao reposicionamento do paciente pode indicar má colocação ou distribuição inadequada do fármaco.

Para a realização da raquianestesia é necessário um profundo conhecimento da técnica, assim como dos anestésicos locais e adjuvantes. As variáveis são inúmeras e esse conhecimento proporciona ao anestesiologista a individualização e melhor adequação da anestesia ao paciente e ao procedimento a ser realizado.
O conhecimento da anatomia funcional do bloqueio espinhal engloba não somente as estruturas anatômicas e a local de punção intratecal, mas também o conhecimento da dinâmica liquórica, da anatomia de superfície e do nível de anestesia necessário para cada cirurgia.
Em relação aos anestésicos, é necessário o conhecimento das suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

Os determinantes da dispersão do anestésico local na anestesia intratecal são: baricidade, dose, volume, gravidade, posição durante e após a injeção, altura do paciente, volume do líquor, local de injeção, direcionamento do bisel. Os mais relevantes são: baricidade da solução anestésica local, posição do paciente durante e logo após a injeção e dose do anestésico injetado (sendo este último relacionado com a duração do bloqueio anestésico).

Quanto à velocidade de injeção:
Uma injeção suave e lenta deve ser usada ao administrar um anestésico via intratecal. Se for aplicada uma injeção forçada e a seringa não estiver firmemente conectada à agulha, pode haver a desconexão da seringa com perda do anestésico local.

Uma velocidade muito alta anula as características de densidade da solução anestésica, pois promove um exagerado turbilhonamento próximo ao local de punção, causando distribuição e dispersão aleatórias do anestésico.
Velocidades muito baixas com anestésico hiperbárico e com paciente em posição sentada, dirigem a solução para as raízes do fundo do saco da dura-máter.
Em decúbito lateral, se a coluna não se encontrar perfeitamente retificada, a solução tenderá a lateralizar-se para baixo e na região torácica.

Quanto ao volume:
O volume de bupivacaína S75:R25 é determinado de acordo com a dose do fármaco a ser administrada. Essa escolha deve ser individualizada de acordo com o paciente e o tipo de procedimento cirúrgico.

Nível de punção:
Não existe diferença na altura do bloqueio anestésico quando o anestésico local hiperbárico é injetado em diferentes interespaços (L2–L3, L3–L4 e L4–L5). O nível de bloqueio é, sim, determinado pelo posicionamento do paciente após a injeção do anestésico hiperbárico.

Posição:
O posicionamento do paciente é importante para determinar o nível de bloqueio após raquianestesia hiperbárica. Deve-se considerar as curvaturas da coluna assim como a influência da gravidade na distribuição dos anestésicos hiperbáricos.
Por exemplo, o posicionamento do paciente, logo após a injeção de bupivacaína hiperbárica, em decúbito dorsal com cefalodeclive, favorecerá a distribuição do fármaco em níveis mais altos quando comparado com a mesma dose com o paciente em decúbito dorsal horizontal.

Via de administração: exclusivamente intratecal.
Não administrar **Novabupi® Pesada** por via intravenosa.
Há relatos de eventos cardiovasculares, como parada cardíaca, com injeções inadvertidas de bupivacaína racêmica por via intravenosa. (ver item 5. Advertências e Precauções).
Novabupi® Pesada não deve ser administrada por via epidural.
O bloqueio anestésico e analgesia pela via epidural exige doses superiores às fornecidas por Novabupi® Pesada. O uso pela via epidural nas doses disponibilizadas para o produto são insuficientes para alcance de efeito clínico almejado.
Não administrar por outras vias (subcutânea, intramuscular, infiltrativa) pelas mesmas razões.

A dose que deve ser considerada como guia para uso em adultos é de 2 - 4 mL (10 – 20 mg) de bupivacaína S75:R25 (equivalente levobupivacaína em excesso enantiomérico de 50%).

A extensão e o grau da anestesia espinhal dependem de diversos fatores, incluindo a dose, densidade específica da solução anestésica, volume da solução usada, pressão na injeção, nível da punção e posição do paciente durante e imediatamente após a injeção.
O uso de soluções hiperbáricas assim como o posicionamento do paciente são os fatores mais influentes na altura do bloqueio na raquianestesia, exceto quando são utilizadas baixas doses do anestésico local.
A dose de anestésico local desempenha maior papel na determinação da duração da raquianestesia, ou seja, volumes menores proporcionarão anestesia de duração menor.

Quando são injetados 4 mL de bupivacaína S75:R25 hiperbárica entre L3 e L4 com o paciente sentado, são alcançados os segmentos T7 a T10.
Não foram estudados os efeitos de dose superiores a 4 mL, portanto não se recomenda esses volumes. Doses de 15-20 mg (3-4 mL) produzem bloqueio anestésico por períodos de até 2h-2h30 min.
Doses menores, como 10-15 mg (2-3 mL) produzem bloqueio anestésico por períodos menores, de cerca de 1h-1h30 min.
Dose máxima: 20 mg (4 mL).

Populações especiais
Os pacientes em condição geral debilitada, devido à idade ou outros fatores comprometedores, como a função cardiovascular diminuída, doença hepática avançada ou grave disfunção renal, necessitam de atenção especial.

Idosos
Em idosos, em função da maior susceptibilidade às alterações hemodinâmicas, doses menores de anestésicos locais devem ser empregadas na raquianestesia.
Nestes pacientes, raquianestesia unilateral deve ser considerada pois possibilita uso de menor dose de anestésico, com menor repercussão hemodinâmica.
Com o emprego da técnica adequada de posicionamento, um estudo mostrou que doses de 5 mg de bupivacaína hiperbárica 0,5% foram capazes de produzir anestesia unilateral satisfatória, reduzindo a incidência de hipotensão arterial, proporcionando rápida recuperação do bloqueio e o aumento na satisfação do paciente.

Pacientes graves
Para anestesia de pacientes graves, a raquianestesia não é a melhor opção, devendo-se optar por outras técnicas anestésicas.

Pressão intra-abdominal
O aumento da pressão intra-abdominal leva à dilatação venosa do espaço peridural e diminuição do volume do líquido cefalorraquidiano, podendo haver maior dispersão do anestésico local.
Nos aumentos agudos e fugazes da pressão intra-abdominal não há a alteração da dispersão do anestésico.

Pacientes obstétricas
Durante a gravidez, a quantidade de anestésico local para a raquianestesia deve ser reduzida e a extensão do bloqueio sensitivo é mais imprevisível quando comparado com a mulher não grávida, visto que muitos parâmetros fisiológicos estão alterados na gestante a termo, dentre eles: aumento da lordose lombar, aumento da pressão intra-abdominal (vide acima), aumento na susceptibilidade nervosa aos anestésicos locais (que se relaciona com níveis elevados de progesterona, opioides endógenos e alcalose respiratória não compensada) e acentuação da largura do quadril em relação aos ombros com aumento do cefalodeclive, principalmente em posição lateral.

Retirar o envoltório intermediário apenas no momento da administração

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações à levobupivacaína e bupivacaína racêmica são as características daquelas associadas com outros anestésicos locais do tipo amida.

As mais comumente encontradas, que demandam medidas de cautela logo após a administração da anestesia espinhal são: hipotensão devido a perda do tono simpático e paralisia respiratória ou hipoventilação devido a extensão cefálica do nível da anestesia. Isto poderá levar a uma parada cardíaca se não for tratado. Também, convulsões relacionadas com a dosagem e colapso cardiovascular podem resultar de uma diminuição da tolerância, rápida absorção a partir do local da injeção ou de uma injeção intravascular acidental de uma solução anestésica local. Fatores que influenciam a ligação das proteínas plasmáticas, tais como a acidose, doenças sistêmicas que alterem a produção de proteínas ou a competição de outras drogas pelos sítios de ligação proteica, poderão diminuir a tolerância individual.

Sistema Respiratório
A paralisia respiratória ou hipoventilação pode aparecer como resultado da extensão ascendente do nível da anestesia espinhal e se não for tratada, pode levar a uma parada cardíaca por hipóxia. A medicação pré-anestésica, o uso de sedativos e analgésicos intraoperatórios, assim como a manipulação cirúrgica, podem contribuir para uma hipoventilação. Esta, geralmente é percebida alguns minutos após a injeção intratecal da solução anestésica, mas pode aparecer em qualquer momento do procedimento.
A mesma geralmente é percebida após alguns minutos da injeção da solução anestésica espinhal, porém, pelos diferentes tempos de início máximo cirúrgico, pela diversidade de drogas usadas simultaneamente e pelas diversas manipulações, a mesma poderá ocorrer em qualquer momento da cirurgia ou em período imediato de recuperação.

Sistema Cardiovascular
Em geral, a hipotensão devida à perda do tono simpático é comumente descrita nesse tipo de procedimento, principalmente em pacientes com volume sanguíneo diminuído, volume de líquido intersticial diminuído, dispersão cefálica do anestésico local e/ou obstrução mecânica do retorno venoso. Náuseas e vômitos são frequentemente associados a episódios de hipotensão após a administração de anestesia intratecal. Altas doses, ou a injeção intravascular acidental, podem levar a altos níveis plasmáticos e depressão do miocárdio, bradicardia, bloqueio cardíaco, diminuição do débito cardíaco, arritmia ventricular e possível parada cardíaca.

Sistema Nervoso Central
Paralisia respiratória ou hipoventilação, após a dispersão cefálica do nível da anestesia espinhal e hipotensão pelo mesmo motivo, são as duas reações adversas mais comumente encontradas relativas ao sistema nervoso central, que demandam imediatas medidas de controle.
Altas doses ou a injeção intravascular acidental podem levar a altos níveis plasmáticos e a uma toxicidade no sistema nervoso central, caracterizada por excitação e/ou depressão. Inquietação, ansiedade, tontura, zumbidos, visão nebulosa e tremores podem ocorrer geralmente precedendo as convulsões.
A excitação poderá ser transitória ou ausente, sendo a depressão a primeira manifestação de reação adversa. Esta poderá ser seguida rapidamente de sonolência, para logo após aprofundar em inconsciência e parada respiratória.

Reações Neurológicas
A incidência de reações adversas neurológicas associadas ao uso de anestésicos locais pode ser relacionada à dose total administrada, ao tipo do fármaco, via de administração e do estado físico do paciente. Entretanto, alguns eventos neurológicos podem estar relacionados com a técnica utilizada , sem a contribuição do fármaco.
Pode ocorrer na prática do bloqueio epidural caudal ou lombar, ocasional introdução não intencional no espaço subaracnóideo, do cateter ou agulha.

Subsequentes reações adversas podem depender parcialmente da quantidade da droga administrada intratecalmente e dos efeitos fisiológicos e físicos da punção dural. A espinhal alta é caracterizada por paralisia das pernas, perda da consciência, paralisia respiratória e bradicardia.

Efeitos neurológicos após anestesia peridural ou caudal podem incluir bloqueio espinhal em graus variáveis (incluindo bloqueio espinhal alto ou total); hipotensão secundária ao bloqueio espinhal.

Outros sintomas relacionados aos anestésicos locais utilizados em bloqueios do neuroeixo são: retenção urinária; incontinência fecal e urinária; perda de sensação perineal e função sexual, anestesia persistente, parestesia, fraqueza, paralisia das extremidades inferiores, perda do controle do esfíncter, podendo existir lenta, incompleta ou nenhuma recuperação; cefaleia; lombalgia; meningite séptica; meningismo; demora no trabalho de parto, com aumento na incidência de parto por fórceps; paralisia dos nervos cranianos, pela tração nos nervos devido à perda do líquido cefalorraquidiano.

A quantidade de anestésico envolvido está diretamente relacionada à intensidade da reação.

Alérgicas
As reações do tipo alérgicas são raras e podem ocorrer como resultado de sensibilidade ao anestésico local. Estas reações são caracterizadas por sinais como urticária, prurido, eritema, edemas angioneuróticos (incluindo edema laríngeo), taquicardia, corrimento nasal, náuseas, vômitos, tonturas, síncopes, sudorese excessiva, temperatura elevada e possível sintomatologia anafilactoide (incluindo hipotensão grave). Existem relatos sobre a sensibilidade cruzada entre as substâncias do grupo de anestésicos locais do tipo amida. A utilidade do mapeamento para sensibilidade ainda não foi estabelecida.

Outras
Náuseas e vômitos podem ocorrer durante a anestesia espinhal.

Estudo Clínico de Fase 3 com Novabupi® Pesada – Estudo CRT090

Não foram observados problemas de segurança ou diferenças clinicamente relevantes entre grupos de tratamento com base numa avaliação de eventos adversos e na avaliação de parâmetros de segurança cardiovascular que incluíram alterações hemodinâmicas (Pressão Arterial [PA] e Frequência Cardíaca [FC] medidas automaticamente pela monitorização cardíaca) e respiratórias (saturação de oxigênio no sangue, SpO_2) clinicamente significativas.

No estudo realizado, avaliação de segurança indicou que Novabupi® Pesada em raquianestesia é tão segura quanto seu comparador**, Neocaína® Pesada,** pois as frequências de ocorrência dos principais eventos adversos, como também das reações adversas, assim como a relação destes eventos com a medicação utilizada, a intensidade e a gravidade dos eventos relatados, foram similares entre os dois grupos de tratamento.

A avaliação de segurança foi realizada através da avaliação da incidência de eventos adversos em cada um dos grupos, assim como a relação destes eventos com a medicação utilizada, a intensidade e a gravidade dos eventos relatados.

A avaliação de segurança do medicamento Novabupi® Pesada foi conduzida com base na análise da incidência de eventos adversos observados durante o estudo clínico CRT090, considerando-se a relação causal com a medicação, bem como a intensidade e a gravidade dos eventos relatados. Dos 35 eventos adversos no grupo Novabupi® Pesada, 26 foram classificados como reações adversas ao medicamento; todas as reações adversas foram avaliadas como esperadas e não graves. Para o comparador, dos 41 eventos adversos (incluindo graves e não graves), 34 foram classificados como reações adversas ao medicamento.

As reações adversas que ocorreram em pacientes tratados com Novabupi® Pesada foram: hipotensão (23%), dispneia (3%), cefaleia (3%), dor associada ao procedimento (3%) parestesia (1,5%), constipação (1,5%), náusea (1,5%), bradicardia (1,5%) e retenção urinária (1,5%). Todas as reações foram classificadas como não graves e de intensidade moderada, com exceção da dispneia e da parestesia, que foram consideradas de intensidade leve.

Os pacientes tratados com Neocaína® Pesada apresentaram as seguintes reações adversas: hipotensão (18%), bradicardia (8%), náusea (5%), retenção urinária (3%), dor em extremidade (3%), dor associada ao procedimento (1,5%), dor no local de punção (1,5%), calafrios (1,5%), cefaleia (1,5%), dispneia (1,5%), incontinência urinária (1,5%), parestesia (1,5%), sensação de frio (1,5%), vômito (1,5%) e perda de consciência (1,5%). Dois episódios de bradicardia, bem como a perda de consciência, foram classificados como reações adversas graves; as demais foram consideradas não graves.

Tabela 6 – Reações adversas no estudo clínico fase 3 com Novabupi® Pesada – Estudo CRT090 conforme frequência e classificação SOC (Sistema Órgão Classe).

Frequência	SOC	Novabupi® Pesada (teste)	Neocaína® Pesada (comparador)
Muito comum (> 1/10)	Distúrbios vasculares	Hipotensão	Hipotensão
	Distúrbios gastrointestinais	Náusea Constipação	Náusea Vômito
	Distúrbios do sistema nervoso	Parestesia Cefaleia	Parestesia Cefaleia Perda de consciência
	Distúrbios cardíacos	Dispneia Bradicardia	Dispneia Bradicardia

Comum (> 1/100 < 1/10)	Distúrbios renais e urinários	Retenção urinária	Retenção urinária Incontinência urinária
	Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Dor associada ao procedimento	Dor associada ao procedimento Sensação de frio Calafrios
	Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	-	Dor em extremidade
	Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	-	Dor no local de punção

A reação adversa observada com maior frequência e, que demanda medidas de cautela logo após a administração da anestesia espinhal é a hipotensão. A hipotensão ocorre comumente durante a condução da anestesia espinhal, devido ao relaxamento do tono simpático. Pacientes com volume sanguíneo diminuído; com volume de líquido intersticial diminuído e pacientes idosos devido ao aumento na atividade do sistema simpático basal e nos níveis plasmáticos de norepinefrina, podem apresentar maior diminuição na resistência vascular sistêmica.

Atenção: este produto é um medicamento inovador no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas
As emergências críticas decorrentes do uso de anestésicos locais estão geralmente relacionadas aos altos níveis plasmáticos encontrados durante o procedimento, com consequente hipoventilação (e talvez apneia), bradicardia, arritmias e hipotensão, e / ou eventos decorrentes da extensão ascendente da anestesia espinhal.
A hipotensão ocorre comumente durante a condução da anestesia espinhal, devido ao relaxamento do tono simpático e algumas vezes obstrução mecânica que contribui no retorno venoso.
As emergências agudas, causadas pelos anestésicos locais, estão geralmente relacionadas com altos níveis plasmáticos ou altos níveis dermatomais (“espinha alta”), encontrados durante o uso terapêutico dos anestésicos locais ou após injeção acidental intravascular da solução anestésica local.

Conduta nas Emergências Decorrentes do Uso de Anestésicos Locais
A primeira consideração é a prevenção, sendo através de cuidadoso e constante monitoramento dos sinais vitais, com atenção ao sistema respiratório, cardiovascular e do estado de consciência do paciente, após cada injeção do anestésico local. Ao primeiro sinal de alteração, deverá ser administrado oxigênio.

O primeiro passo no controle das reações tóxicas sistêmicas, como também na hipoventilação ou na apneia decorrentes de bloqueio espinhal alto ou total, consiste no estabelecimento imediato de acesso para a manutenção das vias aéreas e de uma ventilação efetiva, assistida ou controlada, com 100% de oxigênio, com um sistema de liberação capaz de permitir uma pressão positiva e imediata das vias aéreas por meio do uso de máscara. Isto deverá prevenir as convulsões caso ainda não tenham ocorrido.

Se necessário, usar drogas para controlar as convulsões. No caso de necessidade de ventilação mecânica, uma dose de 50 a 100 mg intravenosa em bolus, de succinilcolina, irá paralisar o paciente sem deprimir o sistema nervoso central nem o sistema cardiovascular e irá facilitar a ventilação. Uma dose intravenosa em *bolus* de 5 a 10 mg de diazepam ou de 50 a100 mg de tiopental irá permitir a ventilação e contrabalançar o estímulo do sistema nervoso central, porém essas drogas também deprimem o sistema nervoso central, as funções respiratória e cardíaca e a depressão obstétrica, podendo resultar em apneia. Barbitúricos intravenosos, agentes anticonvulsivantes ou relaxantes musculares deverão ser administrados somente por quem esteja familiarizado com o seu uso.

Imediatamente após o estabelecimento dessas medidas para ventilação, a adequação da circulação deverá ser também avaliada. O tratamento de suporte para depressão circulatória poderá requerer a administração intravenosa de líquidos e quando necessário a administração de um vasopressor de acordo com a situação clínica (como a efedrina ou a epinefrina para aumentar a força de contração do miocárdio).
Se ocorrer fibrilação ventricular ou parada cardíaca, deve-se realizar manobras efetivas de reanimação. Deve-se considerar a necessidade de administração de epinefrina em repetidas doses e bicarbonato de sódio o mais rápido possível. A hipotensão devido ao relaxamento simpático pode ser controlada administrando líquidos intravenosamente (como cloreto de sódio 0,9% ou ringer lactato) como tentativa de aliviar a obstrução mecânica do retorno venoso, ou pelo uso de vasopressores (tais como a efedrina que aumenta a força de contração do miocárdio) e se indicado, administrando expansores do plasma ou

sangue total.

A intubação endotraqueal empregando drogas e técnicas conhecidas do médico pode ser indicada, após a administração inicial de oxigênio através de máscara, caso seja encontrada alguma dificuldade na manutenção de acesso às vias aéreas, ou caso o suporte ventilatório prolongado (assistido ou controlado) venha a ser indicado.
Dados clínicos recentes de pacientes que apresentaram convulsões provocadas pelo uso de anestésicos locais, demostraram rápido desenvolvimento de hipoxia, hipercarbia e acidose com a levobupivacaína, a partir de um minuto após o início das convulsões. Estas observações sugerem que o consumo de oxigênio e a produção de dióxido de carbono estão muito aumentadas durante as convulsões e enfatizam a importância de uma ventilação imediata e efetiva com oxigênio para evitar a parada cardíaca.

Se não tratadas imediatamente, as convulsões, junto com a hipoxia simultânea, hipercarbia e a acidose, mais a depressão do miocárdio, poderão resultar em arritmia cardíaca, bradicardia, assistolia, fibrilação ventricular ou parada cardíaca. Podem ocorrer anormalidades respiratórias, incluindo apneia.

Hipoventilação e apneia devidas a um bloqueio espinhal alto ou total, podem produzir os mesmos sinais e sintomas e podem também levar a uma parada cardíaca caso o suporte ventilatório não seja instituído. Caso a parada cardíaca ocorra, as medidas de ressuscitação cardiopulmonar deverão ser instituídas e mantidas ou prolongadas por um longo período se necessário. Têm sido notificadas recuperações inclusive após longos esforços para ressuscitação.
A posição supina é perigosa em mulheres grávidas a termo, por causa da compressão aortocava pelo útero gravídico. Portanto, durante o tratamento de toxicidade sistêmica, hipotensão materna, ou bradicardia fetal, decorrente de bloqueio regional, a gestante deverá ser mantida em posição de decúbito lateral se possível, ou deverá ser efetuado o deslocamento manual do útero, para distanciá-lo dos grandes vasos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro 1.0298.0616.
Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Registrado por:
CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51

Produzido por:
CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574
Butantã – São Paulo – SP CNPJ
44.734.671/0008-28

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

USO SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada em 15/06/2026.

RM_0616_00